

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 102

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ ACTUELLE
DES STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES
AUX ANTIBIOTIQUES

THÈSE

présentée

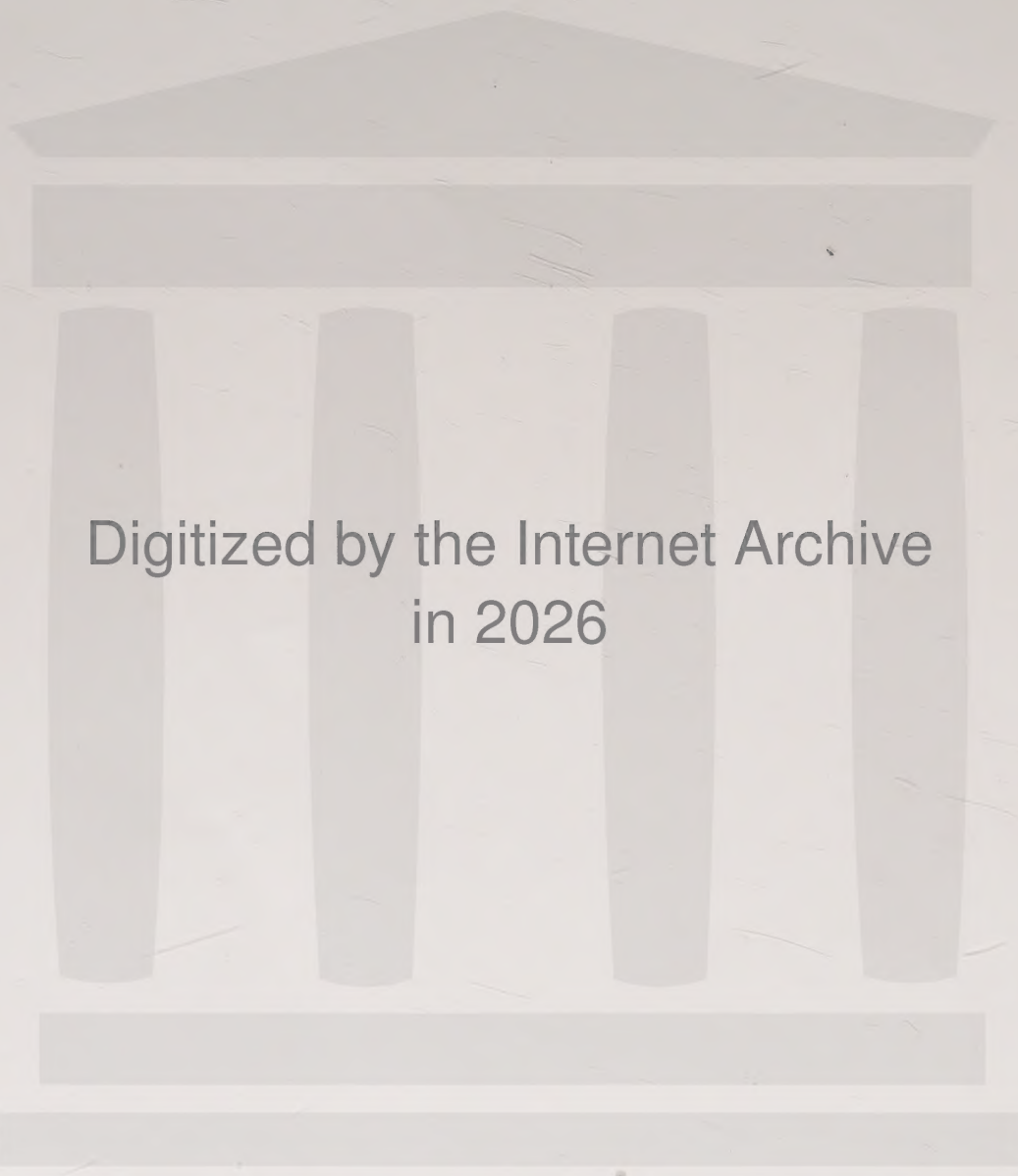
à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Henri JACQUES

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire

né le 7 Février 1939

à MY-LÔC (Annam)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0010

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 - N° 102

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ ACTUELLE
DES STAPHYLOCOQUES PATHOGÈNES
AUX ANTIBIOTIQUES

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Juin 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Henri JACQUES

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire

né le 7 Février 1939

à MY-LÔC (Annam)



FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs: MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE,
MARTIN, GABRIELLE, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
X....	Clinique des maladies infectieuses
X....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
De SOLLIERS	Chimie analytique

MM. DESPIERRES
GARIN
TOLOT

Médecine générale
Parasitologie
Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL Roger
THIVOLET
PINET
GUYOTAT
DESCOTES
JOUVET
PEYRIN
TOMMASI
BUFFARD
LEJEUNE
De MOURGUES F.
NAUSSAC
REBOUILLAT
ROMAGNY
DELAHAYE
DELEUZE
GIRAUD
MICHEL
FRANCOIS
MICHOULIER
COLOMB
LAMBERT
FRIES
GILLY
ROBERT
BOUCHET
BETHENOD
GERMAIN
KALB
LARBRE
SOUSTELLE
VIALA
VINCENT
COLIN

Chimie biologique
Hygiène
Electro-radiologie
Neuro-psychiatrie
Chirurgie générale
Pathologie expérimentale
Physique biologique
Anatomie pathologique
Electro-radiologie
Médecine générale et thérapeutique
Stomatologie
Maladies infectieuses
Chirurgie générale
Pédiatrie
Médecine générale
Anesthésiologie
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
Anesthésiologie
Pédiatrie et puériculture
Chirurgie générale
Dermatologie
Médecine générale
Médecine générale
Pédiatrie
Médecine générale
Anatomie
Pédiatrie
Immunologie, sérologie, hématologie
Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Médecine Générale
Bactériologie, parasitologie, virologie
Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY
GIROD
GRAS
MALLEIN
RIFFAT
FLANDROIS
VIALIER-RAYNARD
ROLLET

Hématologie
Histologie et embryologie
Chimie biologique
Chimie analytique
Hygiène
Physiologie
Bactériologie
Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR

De MOURGUES Georges

DEVIC

DUMONT Martial

DURAND

FRANCILLON

SAUBIER

SCHOTT

ALLEGRE

CHASSARD

FAYSSÉ

GAILLARD

GARDE

HUGONNIER

MARET

MORNEX

MOUNIER-KUHN Alain

NORMAND

PERRIN André

DUMAS

GARMIER

NOEL

SCHNEPP

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Médecine générale

Obstétrique

Urologie

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Neuro-psychiatrie

Neuro-chirurgie

Electro-radiologie

Orthopédie

Oto-rhino-laryngologie

Médecine générale

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Médecine générale

Chirurgie générale

Médecine générale

Médecine générale

Stomatologie

Obstétrique

Médecine générale

Orthopédie

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur P. MONNET

Assesseurs: MM. le Professeur A. BERTOYE

Le Professeur Agrégé THIVOLET

le Professeur Agrégé VIALLIÉRE-REYNARD

A MA MERE

A MON PERE

En témoignage de ma piété filiale.

A MA FEMME

Avec ma très profonde affection.

En hommage à sa précieuse présence
de tous les instants.

A MES FILLES, VALERIE, EMMANUELLE

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec mes sentiments reconnaissants.

A mon beau-frère,

A ma belle-soeur

avec ma sympathie.

A MES GRANDS PARENTS

Avec mes sentiments respectueux.

A MES TANTES,

A MES ONCLES,

à mes cousins.

A MA SOEUR, A MON BEAU-FRERE

A mes filleuls

A mon frère

Avec mon affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. MONNET

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

de LYON
Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail, de nous aider de ses conseils judicieux et éclairés .

Il nous a toujours accueilli avec une grande amabilité, dont nous gardons un agréable souvenir.

Nous lui demandons de bien vouloir trouver ici un faible reflet de notre admiration et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A, BERTOYE

Professeur à titre personnel,
Médecin des Hôpitaux,
Sous-Directeur à l'Institut Pasteur de LYON

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET

Maître de conférence agrégé titulaire
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé J, VIALLIER

Maître de conférence agrégé stagiaire
Chef de service à l'Institut Pasteur de LYON

Ils ont accepté de juger ce travail.
Nous les prions d'accepter nos remerciements de l'honneur qu'ils nous ont fait.

A MADAME MOULIN

Chef de service du laboratoire de bactériologie de
l'hôpital E. HERRIOT (Pavillon G)

A MADemoiselle CHASSIGNOL

Chef de service du laboratoire de bactériologie de
l'hôpital DEBROUSSE

AU PERSONNEL de ces deux services .

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val de Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire et de
L'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A NOS MAITRES A LA FACULTE ET DANS LES HOPITAUX

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES

I N T R O D U C T I O N

Depuis l'apparition en clinique de la Pénicilline en 1944-1945, l'histoire du traitement de l'infection staphylococcique par les antibiotiques est faite de rebondissements successifs ; et le péril staphylococcique reste un des problèmes hospitaliers majeurs. Le staphylocoque est un des moteurs principaux de la recherche antibiotique, et le grand nombre de substances actuellement commercialisées en témoigne.

Une des plus récentes statistiques Lyonnaises, présentée par J. VIALIER , A. SEDALLIAN et P. AUGAGNEUR, portant sur des germes isolés de malades hospitalisés du 1er Décembre 1963 au 1er Mai 1964 (88 au total), fait état de

85% de résistance à la pénicilline
70% de résistance à la tétracycline
50% de résistance aux macrolides.

Les chiffres fournis par l'Institut Pasteur à Paris sont similaires.

Les pénicillines semi-synthétiques , insensibles à l'action de la pénicillinase , ont été découvertes. Mais déjà l'on parle d'acquisition de résistance vis-à-vis de la première employée, la Flabelline.

Des travaux et des publications semblables sont légion, mais l'actualité, sans cesse renouvelée, de ce problème, explique et justifie tant d'efforts.

Une première partie de ce travail exposera la technique, le matériel employés, puis les résultats seront transcrits sous forme de tableaux et de graphiques commentés ; dans une troisième, enfin, est faite une analyse des résultats.

I° PARTIE

TECHNIQUE ET MATERIEL EMPLOYES

- Caractères de pathogénécité
- Antibiotiques employés
- Provenance des antibiogrammes

LES CARACTERES DE PATHOGENICITE DU STAPHYLOCOQUE

Ce germe, découvert par PASTEUR dans le pus de furoncle et dans l'eau de Seine, doit son nom à OGSTON. Rapidement les bactériologistes essayèrent de trouver des tests biochimiques ou biologiques capables de distinguer les staphylocoques pathogènes des staphylocoques non pathogènes.

LA PIGMENTATION fut le premier critère retenu : l'apparition, sur milieux solides, d'une pigmentation dorée était réputée , pendant longtemps, être caractéristique de pathogénéicité. Cependant l'insuffisance et l'infidélité de ce critère furent admises bientôt. En effet, la chromo-genèse du staphylocoque est irrégulière et apparaît tardivement parfois, et demande pour s'établir des milieux riches en protéines ; de plus cette pigmentation exige l'aérobiose. Elle apparaît difficilement pour des germes dysgoniques. Enfin, il n'y a pas toujours concordance entre la pigmentation des colonies et l'aptitude pathogène in vivo.

Le propre du staphylocoque pathogène est son pouvoir de sécréter un certain nombre d'enzymes, lorsque le terrain où il se trouve lui en laisse la faculté. Il produit un halo d'hémolyse sur gélose au sang, mais ce caractère n'est pas recherché, d'une façon générale, pour son identification.

Il fermente le manitol, ce qui permet de l'isoler aisément à partir de prélèvements souillés par ensemencement sur milieu hyper

salé (milieu hostile sur lequel il pousse néanmoins) et renfermant du mannitol. En effet, le virage au jaune du milieu de Chapman est un des caractères précis , qui est à rechercher formellement devant tout staphylocoque présumé pathogène. Il faut que ce virage soit précoce, sans ambiguïté.

Surtout il coagule le plasma citraté de boeuf et d'homme à 37° ; le staphylocoque pathogène amène la prise en masse du plasma . Cette coagulation doit toujours être complète en moins de vingt quatre heures. Ce caractère coagulase positif est le plus démonstratif de la pathogénéicité.

Ces caractères permettent aisément de séparer le staphylocoque pathogène du staphylocoque épidermidis banal saprophyte de la peau et des muqueuses. Ce dernier n'est qu'exceptionnellement à l'origine de septicémies humaines, chez des sujets particulièrement débilisés. Par ailleurs, il est banal de constater un simple portage de germes dans les fosses nasales et les selles de nombre d'individus sains et qui le restent. Ce portage simple se constate avec un pourcentage variable (10 à 40%, parfois plus) suivant la population expertisée. Le phénomène ne fait qu'explicitier la commensalité fréquente du staphylocoque pathogène dans l'espèce humaine, rendant sans doute compte de la diffusion potentielle de l'infection. La fréquence de ce portage dans une population donnée est fonction de la consommation d'antibiotiques en son sein et s'observera particulièrement chez les sujets soumis à antibiothérapie continue (enfants en traitement pénicilliné pour rhumatisme articulaire aigu - milieu hospitalier).

Toutes les souches retenues dans cette étude présentent comme

caractères de pathogénéicité

- . fermentation du mannitol
- . caractère coagulase positif.

La plupart sont des "staphylococcus aureus" , cependant quelques cas de staphylocoques blancs et citrins, qui ont ces deux caractères mentionnés ci-dessus, ont été considérés comme pathogènes.

LES ANTIBIOTIQUES EMPLOYES

Les pénicillines.

. La pénicilline G :

Elle est active sur les staphylocoques non producteurs de pénicillinase, à des taux de 0,03 à 0,05 microgramme/ml ; mais la fréquence des staphylocoques sécrétant de la pénicillinase limite beaucoup l'usage.

. La méthicilline (diméthoxy-2-6 benzamido 6 - pénicillinate de sodium)

ou Flabelline, ou Penistaph, ou Celbenin, fut le premier produit utilisé en clinique, ayant cette propriété remarquable qui redonnait aux pénicillines une place majeure dans le traitement des staphylococcies. Active sur les staphylocoques à des concentrations de 1,5 à 3 microgramme/ml, son mode d'administration est la voie parentérale stricte.

. L' Oxacilline (5 méthyl - 3 phényl - 4 isoxazolyl - pénicilline)

ou Bristopen , offre deux avantages : usage par voie orale possible grâce à sa stabilité en milieu acide, et une activité in vitro quatre à huit fois supérieure. Mais la voie parentérale est toujours préférable devant une infection sévère.

. L'Ampicilline (Pénicline) :

a comme originalité une extension de son spectre vers certains bacilles Gram négatifs.

Les Oligosaccharides.

Les antibiotiques de ce groupe représentent l'association de choix avec les pénicillines. La synergie bactéricide entre ces deux groupes a été démontrée tant au laboratoire qu'en pratique clinique.

. La Streptomycine :

dont les caractères, le mode d'administration, les risques neurotoxiques sont bien connus.

. La Kanamycine :

active à des concentrations de 1 à 1,5 microgramme/ml sur la grande majorité des souches, son effet est bactéricide, sa voie d'administration est parentérale ; mais elle possède une toxicité rénale et nerveuse.

. La néomycine :

voisin de la kanamycine, a une résistance croisée stricte avec cette dernière, dont elle partage la toxicité. L'usage est local, ou digestif, car la résorption intestinale est nulle.

La Chloromycétine

ou Chloramphénicol, ou Tifomycine, a un très large spectre, surtout bactériostatique. Elle est remarquablement absorbée par voie digestive et a des qualités de diffusion

particulière dans les voies lymphatiques, les tissus, les séreuses, le liquide céphalorachidien.

Une forme injectable a été récemment commercialisée.

Les Tétracyclines.

. La Tétracycline (Sanclomycine, Tétracyne, Hexacycline) a une bonne tolérance digestive, il y a une résistance croisée avec les autres tétracyclines.

Les Macrolides.

. L' Erythromycine en est le seul représentant dans cette étude; la tolérance digestive est bonne, la voie parentérale est possible.

La Rifamycine

. ou Rifocine, utilisable par voie intra-musculaire ou locale, est le dernier né des anti-staphylococcique, sa tolérance paraît bonne. Une élimination biliaire considérable, réalisant des taux jusqu'à mille fois supérieurs aux taux sériques, en fait une thérapeutique de choix dans les localisations hépatobiliaires.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques.

La Novobiocine

.ou Cathomycine, est très active in vitro (0,1 à 2 microgramme/ml) et possède un spectre essentiellement antistaphylo-

coccique. Mais il faut remarquer , toutefois, qu'une fixation protéique considérable (90%) diminue son activité in vivo.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques.

Les antibiotiques composés du groupe de la streptogramine.

. La Staphylomycine :

ou Virgimycine, s'administre par voie orale; sa tolérance est bonne.

. La Pyostacine :

ou Pristinamycine, de même tolérance et de même administration.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques du groupe de la streptogramine.

Un des deux composants de ces antibiotiques est apparenté aux Macrolides.

PROVENANCE DES ANTIBIOGRAMMES

Toutes les souches sélectionnées proviennent des laboratoires de l'Institut Pasteur de deux hôpitaux Lyonnais: Hôpital Edouard Herriot et Hôpital Debrousse.

- A l'hôpital E. Herriot, M^{me} MOULIN nous a toujours accueilli très aimablement dans son service;
- A l'hôpital Debrousse, M^{lle} CHASSIGNOL nous a fourni, d'une façon schématique, les résultats obtenus dans son laboratoire.

Les germes étudiés sont donc de provenance hospitalière pour la plus grande part ; ils furent isolés de prélèvements effectués pour différentes affections, et dans beaucoup de cas l'on ne pensait pas trouver du staphylocoque.

Cette recollection a été effectuée à deux périodes, courant octobre 1964, et courant mai 1965. Nous avons ainsi partagé notre étude en deux époques, du 1^{er} octobre 1963 au 30 septembre 1964, et du 1^{er} octobre 1964 au 30 avril 1965. Dans chaque époque, deux distinctions ont été faites :

d'une part les souches provenant de cavités naturelles, gorge, selle ... , d'autre part celles provenant de produits pathologiques , pus, hémocultures, lésions nécropsiques. Nous avons ainsi sélectionné

- du 1^{er} octobre 1963 au 30 septembre 1964 :

701 souches retirées de cavités naturelles

469 souches retirées de produits pathologiques

- du 1 octobre 1964 au 30 avril 1965 :

526 souches retirées de cavités naturelles

216 souches retirées de produits pathologiques.

Les pourcentages de sensibilité de ces germes ont été calculés pour chacun des quatorze antibiotiques employés :

Pénicilline	abréviation :	péni.
Flabelline	id	: flab.
Oxacilline	id	: oxa.
Péniciline	id	: pénicl.
Streptomycine	id	: strepto.
Néomycine	id	: néo.
Kanamycine	id	: kana.
Chloromycétine	id	: chloro.
Tétracycline	id	: tétra.
Erythromycine	id	: eryth.
Rifamycine.....	id	: rifa.
Novobiocine.....	id	: novo.
Staphylomycine	id	: staph.
Pyostacine	id	: pyost.

Mais dans les reproductions graphiques, les pourcentages des sensibilités limites ont été volontairement mises de côté, de façon à

éliminer les erreurs de lecture des disques dans les cas douteux.

Ces antibiogrammes ont en effet été obtenus par la méthode courante des disques, seule méthode utilisable en pratique journalière. Malgré ses causes d'erreurs , elle est de réalisation assez facile et rapide, et donne des indications intéressantes.

II° PARTIE

LES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

- Tableaux 1 et 2

Graphique I

- Graphique II

Tableaux 3 et 4

Il nous a été fourni 2100 antibiogrammes de staphylocoques pathogènes (mannitol + et coagulase +). Après examen de ces documents, 1912 ont été retenus ; le déchet était constitué par des prélèvements dont l'origine n'a pas été mentionnée sur les bordereaux d'envoi. Sur les conseils de Monsieur le Professeur MONNET, deux parties ont été distinguées, dans le temps et dans l'espace, du 1er octobre 1963 au 30 septembre 1964, et du 1er octobre 1964 au 30 avril 1965 ; souches retirées de cavités naturelles et souches retirées de produits pathologiques.

Dans chaque série, ainsi obtenue, la sensibilité absolue vis-à-vis de chacun des quatorze antibiotiques étudiés, a été déterminée. La sensibilité relative a ensuite été calculée, pour aboutir enfin à un pourcentage graphiquement représentable, en arrondissant les résultats à la demi-unité près.

Deux graphiques, où n'ont été représentées que les sensibilités franches des staphylocoques pathogènes, ont été effectués et placés l'un après l'autre, de façon à fournir, au premier coup d'oeil, une évaluation satisfaisante des faits.

Les chiffres des différents échantillons prélevés, sont suffisamment grands pour être statistiquement valables.

Antibiotiques		nb de souches	% calculés	% graphiques	% sensibilités
PENICILLINE	S	196	27,96	28	28
	L	77	10,99	11	
FLABELLINE	S	657	93,72	93,5	93,5
	L	28	3,99	4	
OXACILLINE	S	577	82,31	82,5	82,5
	L	51	7,41	7,5	
PENICLINE	S	374	53,35	53,5	53,5
	L	58	8,41	8,5	
STREPTOMYCINE	S	359	51,21	51	51
	L	52	7,56	7,5	
NEOMYCINE	S	657	93,72	93,5	93,5
	L	24	3,56	3,5	
KANAMYCINE	S	632	90,17	90	90
	L	21	2,99	3	
CHLOROMYCETINE	S	625	89,15	89	89
	L	45	6,56	6,5	
TETRACYCLINE	S	272	38,80	39	39
	L	20	2,72	2,5	
ERYTHROMYCINE	S	409	58,34	58,5	58,5
	L	36	4,27	4	
RIFAMYCINE	S	649	92,58	92,5	92,5
	L	21	2,99	3	
NOVOBIOCINE	S	637	90,87	90,5	90,5
	L	17	2,49	2,5	
STAPHYLOMYCINE	S	664	94,70	94,5	94,5
	L	21	2,99	3	
PYOSTACINE	S	652	92,00	92	92
	L	26	3,85	4	

Tableau n° 1

SOUCHES retirées de CAVITES NATURELLES (701 Prélèvements)
durant la période du 1/10/63 au 30/9/64.

S = sensibilité
L = sensibilité limite
% = pourcentage

Antibiotiques		nb de souches	% calculés	% graphiques	% sensibilités
PENICILLINE	S	79	17,08	17	17
	L	127	27,08	27	
FLABELLINE	S	427	90,43	90,5	90,5
	L	30	6,39	6,5	
OXACILLINE	S	382	81,32	81	81
	L	51	10,83	11	
PENICLINE	S	181	38,59	38,5	38,5
	L	153	32,62	32,5	
STREPTOMYCINE	S	237	50,53	50,5	50,5
	L	52	11,08	11	
NEOMYCINE	S	425	90,61	90,5	90,5
	L	21	4,45	4,5	
KANAMYCINE	S	422	90,50	90,5	90,5
	L	15	3,19	3	
CHLOROMYCETINE	S	435	92,74	93	93
	L	17	3,63	3,5	
TETRACYCLINE	S	142	30,27	30	30
	L	9	2,02	2	
ERYTHROMYCINE	S	308	65,67	65,5	65,5
	L	41	8,73	9	
RIFAMYCINE	S	457	99,57	99,5	99,5
	L	6	0,215	0,25	
NOVOBIOCINE	S	428	90,45	90,5	90,5
	L	9	2,93	3	
STAPHYLOMYCINE	S	446	94,94	95	95
	L	15	3,19	3	
PYOSTACINE	S	444	94,89	95	95
	L	20	4,40	4,5	

Tableau n° 2

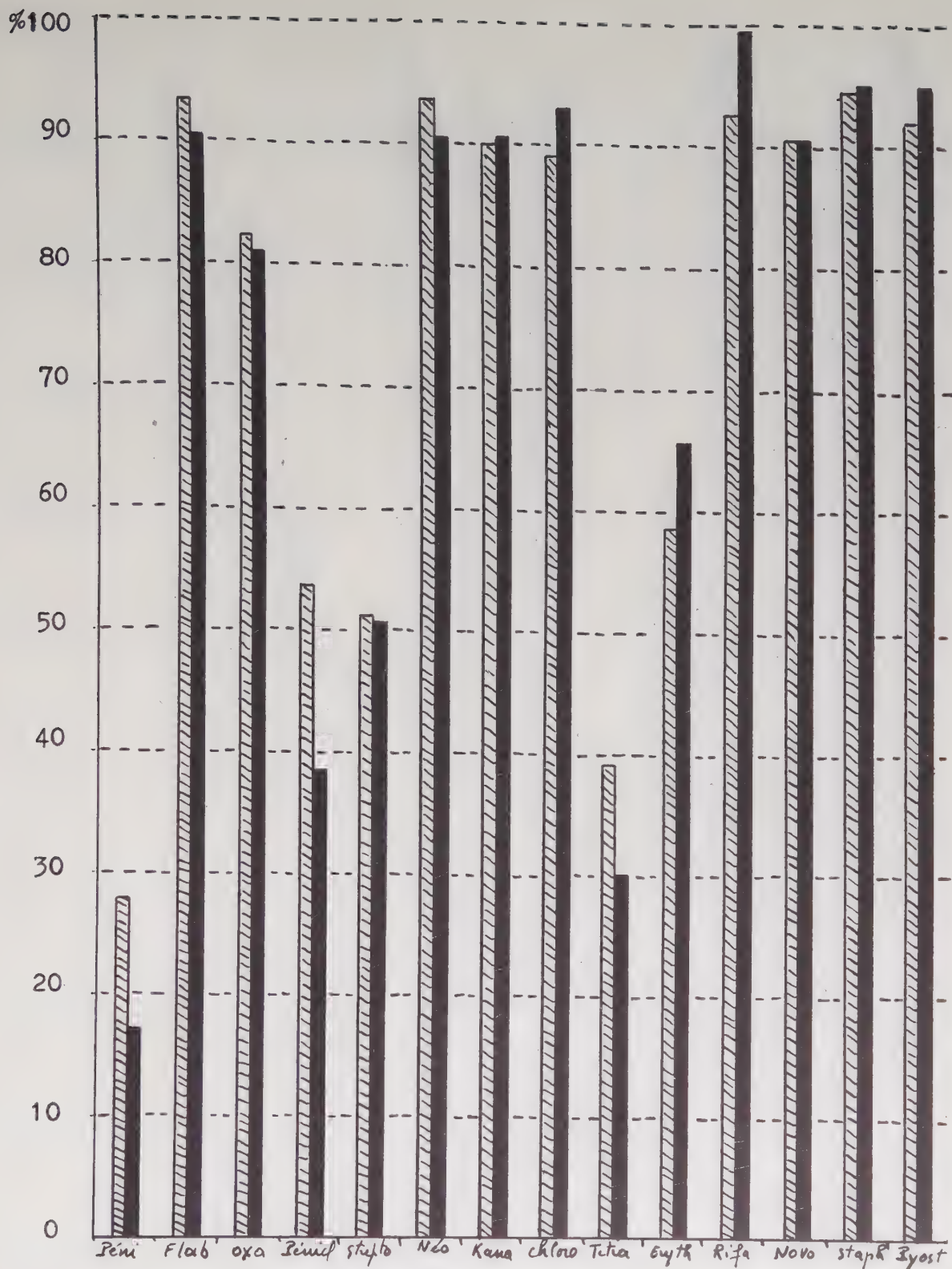
SOUCHES retirées de LIQUIDES PATHOLOGIQUES (469 Prélèvements)

durant la période du 1/10/63 au 30/9/64

S = sensibilité

L = sensibilité limite

% = pourcentage



Graphique n° I

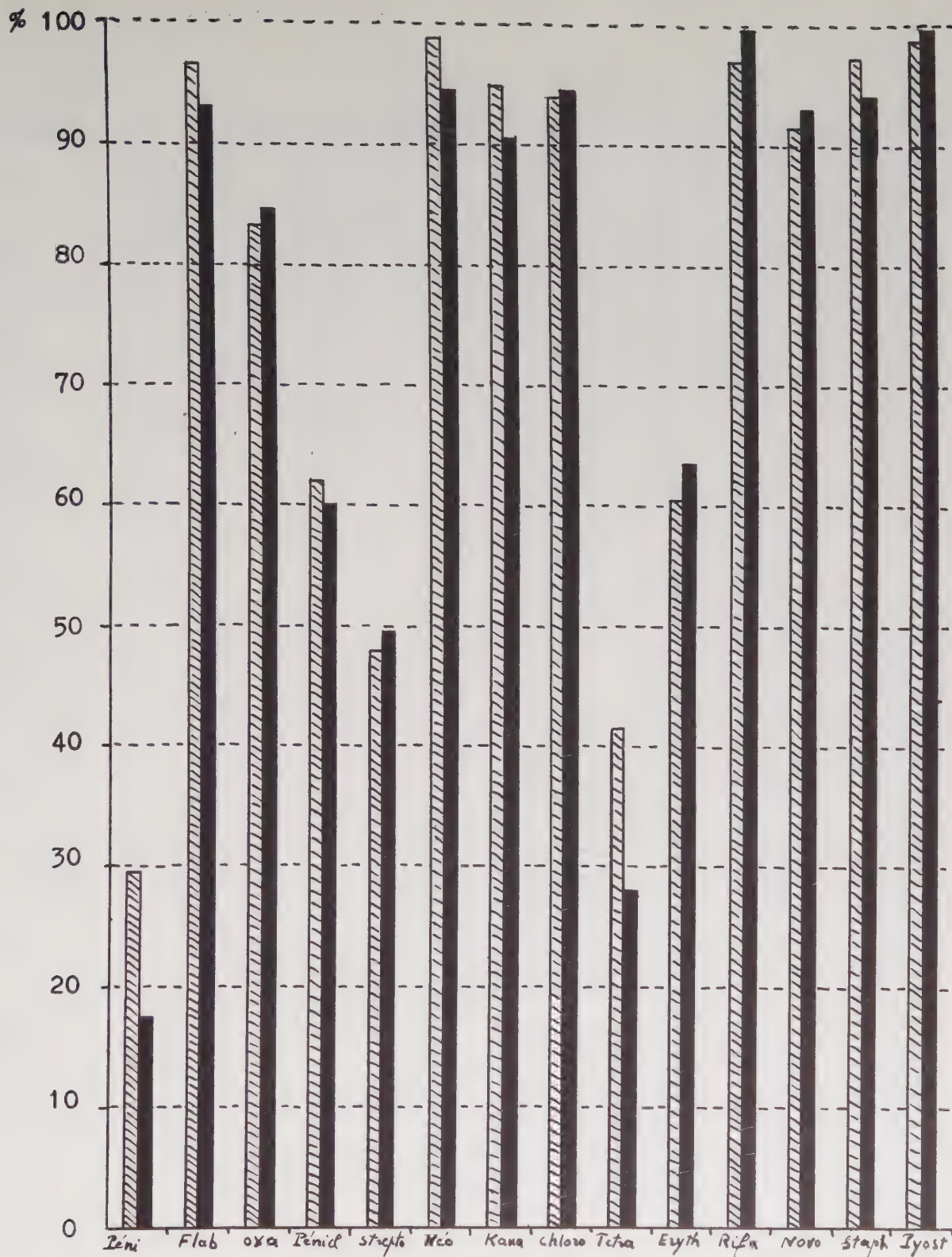
Pourcentage des sensibilités aux antibiotiques indiqués, des souches de staphylocoques pathogènes, retirées de

▨ cavités naturelles (nb de souches 701)

■ produits pathologiques (nb de souches 469)

du 1/10/63 au 30/9/64 .

Les sensibilités limites de ces souches n'ont pas été incluses dans la reproduction.



Graphique n°II

Pourcentage des sensibilités aux antibiotiques indiqués, de souches de staphylocoques pathogènes, retirées de

▨ cavités naturelles (nb de souches 526)

■ produits pathologiques (nb de souches 216)

du 1/10/64 au 30/4/65.

Les sensibilités limites n'ont pas été incluses dans la reproduction;

Antibiotiques		nb de souches	% calculés	% graphiques	% sensibilités
PENICILLINE	S	155	29,46	29,5	29,5
	L	28	5,32	5,5	
FLABELLINE	S	507	96,38	96,5	96,5
	L	7	1,33	1,5	
OXACILLINE	S	436	82,89	83	83
	L	10	1,90	2	
PENICLINE	S	325	61,97	62	62
	L	27	5,13	5	
STREPTOMYCINE	S	252	47,90	48	48
	L	9	1,71	1,5	
NEOMYCINE	S	522	99,23	99	99
	L	2	0,385	0,5	
KANAMYCINE	S	499	94,86	95	95
	L	0	0	0	
CHLOROMYCETINE	S	494	93,91	94	94
	L	8	1,52	1,5	
TETRACYCLINE	S	219	41,63	41,5	41,5
	L	4	0,76	0,75	
ERYTHROMYCINE	S	317	60,26	60,5	60,5
	L	11	2,09	2	
RIFAMYCINE	S	510	96,95	97	97
	L	0	0	0	
NOVOBIOCINE	S	483	91,82	91,5	91,5
	L	1	0,20	0,5	
STAPHYLOMYCINE	S	510	96,95	97	97
	L	4	0,76	0,75	
PYOSTACINE	S	519	98,66	98,5	98,5
	L	1	0,20	0,25	

Tableau n° 3

SOUCHES retirées de CAVITES NATURELLES (526 prélèvements)
durant la période du 1/10/64 au 30/4/65

S = sensibilité

L = sensibilité limite

% = pourcentage

Antibiotiques		nb de souches	% calculés	% graphiques	% sensibilités
PENICILLINE	S	38	17,59	17,5	17,5
	L	64	29,63	29,5	
CLABELLINE	S	201	93,05	93	93
	L	10	4,62	4,5	
OXACILLINE	S	182	84,25	84,5	84,5
	L	12	5,55	5,5	
PENICLINE	S	130	60,18	60	60
	L	60	27,77	28	
STREPTOMYCINE	S	107	49,53	49,5	49,5
	L	19	8,79	9	
NEOMYCINE	S	204	94,44	94,5	94,5
	L	10	4,62	4,5	
KANAMYCINE	S	196	90,74	90,5	90,5
	L	0	0	0	
CHLOROMYCETINE	S	204	94,44	94,5	94,5
	L	3	1,37	1,5	
TETRACYCLINE	S	60	27,77	28	28
	L	9	4,19	4	
ERYTHROMYCINE	S	137	63,42	63,5	63,5
	L	23	10,67	10,5	
RIFAMYCINE	S	215	99,53	99,5	99,5
	L	0	0	0	
NOVOBIOCINE	S	201	93,05	93	93
	L	2	0,94	1	
STAPHYLOMYCINE	S	203	93,98	94	94
	L	12	5,55	5,5	
PYOSTACINE	S	215	99,53	99,5	99,5
	L	1	0,47	0,5	

Tableau n° 4

SOUCHES retirées de LIQUIDES PATHOLOGIQUES (216 prélèvements)
durant la période du 1/10/64 au 30/4/65.

S = sensibilité

L = sensibilité limite

% = pourcentage

III° PARTIE

ANALYSE DES RESULTATS

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE AUX PENICILLINES

La résistance du germe vis-à-vis de la pénicilline G est bien connue. Nous n'avons trouvé que peu de sensibilité : 28% et 29,5% pour les souches retirées de cavités naturelles ; 17% et 17,5% pour les souches retirées de produits pathologiques. Ces résultats confirment, si besoin était, les travaux antérieurs, dont un des plus récents, pour ne citer qu'une étude lyonnaise, est la thèse de PASTUREL F., inspirée par J. VIALIER : 15% de sensibilité.

Les staphylocoques sécréteurs de pénicillinase sont responsables, en grande partie, de cette résistance. C'est à KERBY qu'est due la notion d'un enzyme antipénicilline. Découvert en 1944, il fut identifié, peu après par lui, à la pénicillinase, isolée de cultures de colibacilles en 1940 par A. BRAHAMS et CHAIN. Pour FAIRBROTHER, la présence de pénicillinase caractérise les souches de staphylocoques sauvages, présents dans la nature. La sélection, par la pénicilline, a éliminé les souches abâtardies, adaptées à l'homme, et seuls, ont persisté, les souches plus aptes à une défense efficace.

La partie cyclique de la structure chimique, commune à toutes les variétés de pénicillines, est constitué d'un noyau appartenant au groupe de la thiazolidine et d'un anneau bêta-lactamique, dont l'instabilité explique la labilité de la pénicilline naturelle. L'anneau lactame porte une fonction $\text{NH} - \text{CO} - \text{R}$, dont le radical R varie avec les diverses pénicillines. Le phényl-acétamino-6-pénicillinate de sodium ou pénicilline G, est hydrolysé par la pénicillinase qui ouvre le cycle lactamique, en faisant apparaître un acide pénicillöfque, à activité antibiotique nulle. Il est possible, en modifiant le radical, d'édifier une structure moléculaire invulnérable à la pénicillinase staphylococcique. C'est ainsi qu'ont été réalisées les pénicillines semi-synthétiques, dont la méthicilline est le premier représentant. Pourtant la

la pénicillinase n'explique pas tout le mécanisme de résistance du staphylocoque.

En effet la flabelline, montre une activité qui se chiffre à 93,5% et 96,5% sur les souches retirées de cavités naturelles, et à 90,5% et 93% sur les souches retirées de produits pathologiques ; J. VIALIER, dans la thèse de F. PASTUREL, trouve une résistance de 8% du 1er décembre 1962 au 1er décembre 1963, qui accuse une ascension à 35% du 1er décembre 1963 au 1er mai 1964. Nous n'avons pas retrouvé d'évolution analogue : les pourcentages de sensibilité des germes étudiés, révèlent, au contraire, une amélioration, certes légère, de l'activité de cet antibiotique.

L'oxacilline, elle aussi insensible à la pénicillinase, a une activité favorable de 82,5% et 83% sur les souches retirées de cavités naturelles, de 81% et 84,5% sur les souches retirées de produits pathologiques. PASTUREL F. trouve environ 10% de résistance à cet antibiotique. Notre étude nous en révèle 20% environ. Y aurait-il une tendance à l'acquisition de résistance à cet antibiotique, dont l'emploi est beaucoup plus aisé que celui de la méthicilline ?

L'ampicilline, non résistante à la pénicillinase est active sur 53,5% et 62% des souches retirées de cavités naturelles, 38,5% et 60% des souches retirées de produits pathologiques. PASTUREL F. constate environ 50% de résistance, avec une légère diminution de l'activité de cet antibiotique avec le temps. Notre recollection, si elle nous donne sensiblement le même taux d'activité, ne nous montre pas une diminution d'efficacité, bien au contraire, puisque ces taux passent de 38,5% du 1er octobre 1963 au 30 septembre 1964, à 60% du 1er octobre 1964 au 30 avril 1965... Peut-être serait-il possible d'envisager la substitution de l'ampicilline à la pénicilline G, comme pénicilline d'utilisation courante.

Cependant, la sensibilité des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques du groupe de la pénicilline ne peut être prévue d'avance, comme l'ont montré J. VIALIER, A. SEDALLIAN, J. AUGAGNEUR. Il est nécessaire de tester chacun d'eux.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE AUX ANTIBIOTIQUES DU GROUPE DE LA STREPTOMYCINE.

En 1960 ASHLEY .D.J.B., BRINDLE .M font état d'une efficacité de cette drogue à 88%. En 1965 nos statistiques trouvent, pour la streptomycine, une sensibilité de 51% et 48% pour les souches retirées de cavités naturelles, de 50,5% et 49,5% pour les souches retirées de produits pathologiques. J. VIALIER en 1964 faisait état de 21% et 38%; mais l'étude avait porté sur des échantillons, prélevés dans des établissements où étaient traités des tuberculeux.

La néomycine révèle 93,5% et 99% des germes sensibles, retirés de cavités naturelles, 90,5% et 94,5% de germes sensibles, retirés de produits pathologiques. Cette action est bien supérieure à ce que rapportaient en 1960 QUIE.P.G., COLLIN.M. et CARDLE.J.B.: 79,2%.

La kanamycine a une efficacité analogue et peut être avec profit dans certaines staphylococcies chez les enfants, comme l'ont indiqué entre autres MONNET.P., et FLEURETTE en 1962.

On a affirmé la résistance croisée entre ces différents antibiotiques, du fait d'une similitude de constitution et d'un mécanisme d'action voisin. Il ressort de notre étude statistique, qu'il est bon de rechercher la sensibilité à la néomycine et à la kanamycine des souches résistantes à la streptomycine. J. VIALIER, A. SEDAILLAN, et J. AUGAGNEUR l'ont montré.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE A LA CHLOROMYCETINE .

89% et 94% des souches retirées de cavités naturelles, 93% et 94,5% des souches retirées de produits pathologiques sont sensibles. L'action de cet antibiotique est grande, mais son danger n'en est pas moindre ; c'est pourquoi la prudence avec laquelle il est employé , explique son efficacité remarquable, qui peut rendre service dans les affections sévères.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE A LA TETRACYCLINE.

En 1960 ASHLEY.D.J.B., BRINDLE.M.J., disait que la tétracycline devait être employée de préférence dans les staphylococcies graves, car elle ne présentait alors que 7,5% d'échecs. La situation a bien évolué depuis, car nous trouvons 39% et 41,5% de sensibilité pour les souches retirées de cavités naturelles, 30% et 28% pour les souches retirées de produits pathologiques. Ces chiffres confirmant les résultats obtenus par PASTUREL F. dans sa thèse en 1964.

Il est un point à souligner d'emblée ici, la tétracycline rejoint la pénicilline G, et ne doivent pas être employées contre les staphylocoques pathogènes, dans la mesure du possible.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE A L'ERYTHROMYCINE

Il est le seul représentant , dans notre étude, des antibiotiques du groupe des macrolides ; 40% environ des souches étudiées y

sont sensibles. La sensibilité du staphylocoque vis-à-vis de l'érythromycine semble fléchir : en effet, pour les souches retirées de produits pathologiques, elle passe de 65,5% durant la première période, à 63,5% durant la seconde.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE A LA RIFAMYCINE.

La sensibilité est excellente. 92,5% et 97% pour les souches retirées de cavités naturelles, 99,5% et 99,5% pour les souches retirées de produits pathologiques. Cet antibiotique s'administre par voie parentérale, mais est très employé en usage externe local ; ce fait peut, à lui seul, expliquer la plus grande sensibilité, certes légère, des souches retirées de produits pathologiques. C'est donc une des médications efficaces actuellement dans le traitement des staphylococcies.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE A LA NOVOBIOCINE.

Moins actif que le précédent, cet antibiotique agit sur 90,5% et 91,5% des souches retirées de cavités naturelles, et sur 90,5% et 93% des souches retirées de produits pathologiques.

SENSIBILITE DU STAPHYLOCOQUE AUX ANTIBIOTIQUES COMPOSES DU GROUPE DE LA STREPTOGRAMINE.

La staphylomycine est active à 94,5% et 95% sur les souches retirées de cavités naturelles, à 95% et 94% sur les souches retirées

de produits pathologiques.

La pyostacine est active à 92% et 98,5% sur les souches retirées de cavités naturelles, à 96% et 99,5% sur les souches retirées de produits pathologiques.

Cette grande sensibilité des germes demande à être suivie ; en effet ces deux antibiotiques sont d'introduction très récente, et relativement peu employés. Mais leur importance est néanmoins très grande devant les infections résistantes aux autres antibiotiques.

Il faut remarquer, au terme de cette étude, en dehors des pourcentages de sensibilité conformes grosso modo aux publications les plus récentes, le fait marquant, signalé par les tableaux, visualisé par les graphiques, l'absence de différences notables entre la sensibilité aux antibiotiques retirées de cavités naturelles et la sensibilité aux antibiotiques des souches retirées de produits pathologiques.

Certes, pour la pénicilline, la tétracycline, la pénicilline, la différence n'est pas négligeable, et voisine de 10%. Cependant, cette quasi concordance dans la sensibilité aux antibiotiques des deux groupes de prélèvements tend à montrer la pathogénécité potentielle des staphylocoques pathogènes résidant dans les cavités naturelles, à l'origine de lésions humaines.

Il n'y a que de légères variations, d'un point de vue dynamique, de la sensibilité aux antibiotiques des deux catégories de germes distinguées, durant les deux périodes de notre étude. Ces variations se font, en plus ou en moins, ne dépassant pas, en général, 6,5% et le plus souvent sont inférieures à 5%, exception faite pour la pénicilline.

Il est intéressant de noter une inversion d'activité de la staphylomycine et de la pyostacine : la première ayant cédé sa supériorité à la seconde, en cet espace de temps très court de sept mois. Cela illustre, si besoin était, le génie particulier du staphylocoque à organiser ses défenses en fonction des drogues qu'on lui oppose.

L'activité de la flabelline, de la chloromycétine, de la novobiocine ; de l'oxacilline, de la pyostacine, de la pénicilline, de la néomycine, est renforcée dans la deuxième période. Au contraire celle de la staphylomycine, de la pénicilline, de la tétracycline, de la streptomycine, a diminué dans ce même laps de temps.

C O N C L U S I O N S

L'étude a porté sur 1912 souches de staphylocoques pathogènes, retirées de cavités naturelles (gorge, selle ...) et de produits pathologiques (pus, lésions nécropsiques, hémocultures...); la comparaison des résultats obtenus a été effectuée durant deux périodes, du 1 octobre 1963 au 30 septembre 1964, et du 1 octobre 1964 au 30 avril 1965.

Il n'a pas été constaté de différences notables entre la sensibilité, vis-à-vis de la plupart des antibiotiques étudiés, des souches de staphylocoques pathogènes retirées de cavités naturelles, et celle des souches retirées de produits pathologiques. Ces deux groupes de germes peuvent donc être réunis, et il est licite d'admettre la pathogénéicité potentielle des staphylocoques pathogènes retirés de cavités naturelles à l'origine des lésions humaines.

La comparaison des résultats, obtenus à chacune des deux périodes de l'étude, ne montre pas de modifications significatives du taux actuel de fréquence de la sensibilité des staphylocoques pathogènes, aux quatorze antibiotiques étudiés. Cependant la pénicilline G accuse encore un fléchissement de son activité : le taux de fréquence de staphylocoques sécréteurs de pénicillinase n'a pas diminué, bien que la pénicilline G soit moins utilisée dans le traitement des staphylococcies .

Mais, d'une part, elle l'est toujours fréquemment dans le traitement d'autres affections, et d'autre part, les pénicillines substituées, résistantes à l'action de la pénicillinase, et dont l'efficacité commande l'emploi, induisent, elles aussi, la sécrétion de cet enzyme staphylococcique.

Le Président de la Thèse :

Pr. Monnet

VU, le Doyen

J. F. CIER

VU, et permis d'imprimer

LYON, le 25 MAI 1965

Le Recteur, Président du

Conseil de l'Université ,

P. LOUIS

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ALDRICH . K.M. and al :

Methicillin-induced lysozyme-sensitive forms of staphylococci.

J. Bact. 87; 690 - 5 mars 64.

- 2 - ASHLEY.D.J.B., BRINDLE.M.J.:

Penicillin resistance in staphylococci isolated in a casualty department.

J. Clin., Pathol., GB 1960. 13 n°4. 336 - 8.

- 3 - BASS. T.M. :

RESISTANCE of staphylococci to Erythromycin.

Vrach. Delo 1963 - 1 : 97-99.

- 4 - BOROWSKI .J. :

The developpement of penicillin-sensitive mutants in the course of natural and experimental infection with penicillinase-producing staphylococcus aureus strains.

Canada J. Microbiol. 10/ 595-603. Aug 1964.

- 5 - CANNON F.D., HAWNC V.Z.:

Phospha tase activity of staphylococcus aureus correlation of enzyme production with resistance to penicillin and phage pattern.

Journ. of Bacteriology nov 1963. Vol 86-5: 1052-56.

- 6 - CHABBERT Y.A., ACAR J.F.:

Staphylocoques et antibiotiques.

3° Symposium Bristol, Paris, mai 1963. P 21.

- 7 - COTTIN S. :

Traitement des infections a staphylocoques de l'adulte.

Press. Med. 1963. 71-52 ; 2505.

8 - DEHAENE P. et coll.:

L'oxacilline dans le traitement d'infections sévères à staphylocoques chez l'enfant. (à propos de 7 observations)
Gaz. Med. France 71 : 2567-71. 10 juin 1964.

9 - DAIKOS.G.K., KOUTOMICHALOU.P.:

Resistance of staphylococcus to methycillin and oxacillin.
Observations of two cases of endocarditis.
Arch. Int. Hôp. Paris. 1963, 114 : 685-704.

10 - DEMORTIERE J.:

Etude de l'action bactériostatique in vitro de cinq antibiotiques sur 1852 germes isolés de produits d'origine humaine en 1952 et 1953.
Thèse Med. LYON. 1956. n° 61.

11 - DINEEN .P. :

A period of unusual susceptibility in an experimental staphylococci al infection.
J. Infect. Dos. USA 1961. 108 n°2 , 174-50.

12 - DUGUET .H.C.:

La multiplication actuelle des souches de staphylocoques résistants aux antibiotiques.
Thèse Med. Paris 1957.

13 - DUMAS .J. :

L'activité antistaphylococcique de la novobiocine.
Thèse Med. Paris impr.; 1958 n° 1001.

14 - EKSTEDT .R.D., YOTIS .W.W.:

Studies on staphylococci. Effect of coagulase on the virulence of coagulase negative strains.
J. Bacteriol. USA 1960. 80. n°4 : 496-500.

15 - ELLIOT .H.J., HALL.W.H. :

Studies on synergism with twelve antibiotics against
thirty hospital strains of staphylococcus aureus.
J. of LAB and Clin Med AUG 1957 n°2 : 242-249.

16 - ERIKSEN .KB. et al :

Resistance to methicillin, isoxazolyl penicillins and
cephalothin, in staphylococcus aureus.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 62, 255-75 ; 1964.

17 - FASQUELLE R. et BERGOGNE R. :

Le péril staphylococcique.
Concours médical 1964, 86, 21. 3385-3393.

18 - FLAMANT J. :

Un nouvel antibiotique la Pyostacine. Son intérêt dans
le traitement des staphylococcies.
L' Hôpital 1963. 375.

19 - FINLAND .M. :

Staphylococcal infections and anti-staphylococcal
antibiotics.
Med. Times 93 : IOI-14. Feb 1965.

20 - FAUCON .R. et al :

Infections staphylococciques à DOUALA de 1958-62, vues
par le laboratoire. AntibioGramme des souches isolées.
Méd. Trop. Marseille. Avril 1964, 24: 144-64.

21 - FROLUND.V. , HOMSEN.T.:

The in vivo activity of staphylomycin.
Scandinavia. Acta. Pathologica et microbiologica
1963. 57:120.

22 - HALL.W.H. :

Rate of development of resistance in staphylococcus aureus to erythromycin in combination with oleandomycin, vancomycin or dihydrostreptomycin.

J. Lab. Med. USA. 1960. 56, n°83 - 104.

23 - HARDING.J.W.,

Infections due methicillin resistant strains of staphylococcus pyogenes.

J. Clin. Path. 1963.

24 - HAUDUROY. P., ROSSET.W.:

Sensibilités des staphylocoques à la rifamycine.

Cheothérapie Suisse 1963. 6 : 315 - 8.

25 - JAMBON.M., BRUNEL.D., BERTRAND.A., POURQUIER.M., SUMORRE.R.

Premier essai d'un antibiotique à électivité anti-staphylococcique, la pristinamycine.

Lyon Med. 1962. 207-6.

26 - JENNISON.RF., KOMROWER.G.M.:

The relationship between antibiotic therapie and staphylococcal sensitivities in a maternity hospital.

J. Obstetr. Gynaecol. Brit. COMMONW.1961, 68 n°2,18892.

27 - JENSEN.K. et al :

FULMINATING STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS TREATED with fucidin and penicillin or semi synthetic penicillin.

Ann. Intern. Med. mai 1964, 60 : 790-8.

28 - JEVONS.M.P. et al :

The evolution of new hospital strains of staphylococcus aureus.

J. Clin. Path. mai 1964. 17/ 243-50.

29 - JUSTIN-BESANCON.L., BARBIER.P., GRIVAUX.M.:

Observations de staphylococcies. Effets d'une pénicilline insensible à la pénicillinase. Etude bactériologique.
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris 1961. 77 n° 5-6: 138-48.

30 - KAMINSKA.M. :

Investigations on virulence for mice of staphylococci isolated from children and healthy carriers.
Ann. Paediat. Basel.202 : 263-77. 1964.

31 - KINSLEY.A., MYERSON.R.M.:

Evolution du caractère des staphylocoques au cours des infections hospitalières et leur rapport avec leur sensibilité aux antibiotiques.
J. Clin. Pathol. USA 1963. 39° Année, n°6 : 586-8.

32 - KRANSHAAR.A.E., SCHMIDE.E.:

Zum frage der resistant von staphylokokken gegen penicillin.
Microbiol. Immunol. Geneti, 1963. vol XXIV n° 78.

33 - KRINSKI.S. et al :

Some differences between staphylococci isolated from pus and from healthy carriers.
J. Infect. Dis.: 114/193-202 ; juin 1964.

34 - MITCHELL.A.A.:

New epidemic strain of staphylococcus aureus. Emergence and spread in a general hospital.
Lancet 1 : 859-62. avril 1964.

35 - MOLANDER.C.V. et al :

Induction by antibiotics and comparative sensibility of I.phge variants of staphylococcus aureus.
J. Bact. 88 : 591 - 4. sept 1964.

- 36 - MOLLARET.P., DUPONT.V., BAROIS.A., WITCHITZ.S.:

Premier essai d'emploi de la staphylomycine dans les formes gravissimes de septicémies à staphylocoques et dans la scarlatine.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 77 (18-19) 1961 : 669-673.

- 37 - MONNET.P., FLEURETTE.J. :

La kanamycine en pédiatrie.

Rev. Lyon Med. 1962/II80-2.

- 38 - NEUMAN.M.:

L'antibiothérapie antistaphylococcique.

Les monographies Med. et sci. 15° Année n° 107 août-oct. 1963.

- 39 - PASTUREL.F.:

Sensibilité et insensibilité aux différents antibiotiques des souches de staphylocoques pathogènes retirées de produits pathologiques humains.

Thèse Med. Lyon. Dactyl. 1964 n° 147.

- 40 - QUIE.P.G., COLLIN.M., CARDU.J.B.:

Neomycin resistant staphylococci.

Lancet GB 1960, 124 - 6.

- 41 - RICHOUE.R., LALLOUETTE.P.:

Infection staphylococcique expérimentale et étude du pouvoir pathogène in vivo.

Rev. Imm. Paris 1963. 27 : 265-81.

- 42 - ROZANSKY.R., WELLISCH.G., HALEVI.C., BIRNBAUM.D.:

Comparative antibiogram of strains of coagulase positive staphylococci isolated different sources.

Bull. Res. Counc.

43 - REYNOUARD.J.:

Contribution à l'étude de l'évolution de la résistance des staphylocoques aux antibiotiques.
Thèse Med. Toulouse 1956.

44 - RUTENBURG.A.M., GREENBERG.H.L.:

Oxacillin in staphylococcal infections. Clinical evaluation of oral and parenteral administration.

45 - SHILO.M. et al :

The role of penicillinase in staphylococcal infections.
Brit. J. Exp. Path. avril 1964. 45, 192-7.

46 - STALKEY.H., GREGORY.E. :

Comparative antibiotic resistance of "hospital" staphylococci affecting choice of therapy.
Med. Serv. J. Canada 1963. 19 : 63-7.

47 - VIALLIER.J., CHASSIGNOL.S., SEDALLIAN.A., AUGAGNEUR.J.:

Sensibilité actuelle aux antibiotiques des souches de staphylocoques pathogènes de provenance humaine, isolées en milieu hospitalier.
Réunion Biol. Lyon nov. 1963 n°11 : 2005-7.

48 - VIALLIER .J., SEDALLIAN.A., AUGAGNEUR.J.:

Sensibilité et insensibilité aux différents antibiotiques , des staphylocoques pathogènes retirés de produits pathologiques humains.
Ann. Biol. Clin. 1964. 22-5-6 , 55-62.

49 - ZEL'MANOVICH.B.M., DOKUCHAEVA.N.I.:

Sensibilité, vis-à-vis de certains antibiotiques, des staphylocoques isolés au cours d'affections chirurgicales purulentes.
Antibiotiki. SSSR. 1960. 5 n°5 . 89-91.

